

**UNTERSUCHUNG DER HÖRFUNKTION
VON IM NEUGEBORENEN- UND
SÄUGLINGSALTER MIT
DIHYDROSTREPTOMYCIN-PANTOTHENAT
BEHANDELTEN**

Wolfgang Tegtmeier

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Betke

UNTERSUCHUNG DER HÖRFUNKTION
VON IM NEUGEBORENEN- UND SÄUGLINGSSALTER MIT
DIHYDROSTREPTOMYCIN-PANTOTHENAT BEHANDELTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Wolfgang Tegtmeier

aus

Hamburg

München 1970

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Marget
Korreferenten: Prof. Dr. K. Betke
Prof. Dr. E. Loebell
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1970



ÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung	1
B. Streptomycin und seine Derivate in der Literatur	2
I. Schäden	2
II. Versuche zur Minderung der neurotoxischen Schäden	2
III. Beziehung zwischen cochleo-vestibulärer Funktions- störung und Tagesdosis, Gesamtdosis sowie Blut- spiegel	3
IV. Resorption und Ausscheidung	5
C. Krankengut und Methodik	7
I. Krankengut	7
II. Methodik	8
D. Ergebnisse	10
E. Diskussion	11
F. Zusammenfassung	22

A. EINLEITUNG

Schon kurz nach der Einführung des Streptomycins (SM) in die Therapie erkannte man dessen ototoxische Wirkung. Seitdem bemühte man sich, diese Nebenwirkungen zu beseitigen, zumal man es in der Tuberkulose-Therapie nicht missen möchte. Diese Arbeit soll zur Klärung beitragen, ob bei der kurzfristigen Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit Dihydrostreptomycin-Pantothenat (DSMP), das in der Praxis noch gern mit Penicillin als Mischpräparat verwendet wird, schon Cochlearis-Schäden auftreten. Heute 8 - 15 jährige wurden audiometrisch untersucht. Sie waren im Alter von einem Tag bis zu zehn Monaten kurzfristig (3 - 20 Tage), jedoch in der damaligen Unkenntnis der richtigen Dosierung mit zum Teil excessiv hohen Dosen Didrothenat (WZ), einer Mischung aus Dihydrostreptomycin-Pantothenat und -Sulfat behandelt worden.

Die Arbeit wurde im Rahmen der Abteilung für antimikrobielle Therapie (Leiter Prof. Dr. W. Marget) der Universitätskinderklinik München durchgeführt.

B. STREPTOMYCIN UND SEINE DERIVATE IN DER LITERATUR

I. SCHÄDEN

Schon ein Jahr nachdem das Streptomycin (SM) zuerst am Menschen angewandt wurde, 1946 berichteten BROWN und HINSHAW als erste über ototoxische Schäden. Diese äußerten sich schon nach 20 - 30 g SM in Form von Schwindel, Erbrechen, Sehstörungen und objektiv mit dem Auftreten eines Spontannystagmus am Vestibularis. Bei sofortigem Absetzen der SM-Therapie waren diese Störungen reversibel, bei Fortsetzen der Therapie traten meist irreversible Schäden auf (CLINE et al.(5); WECHSELBERG (59); BLOMKE (2); MAYER (39); COHEN et al.(6)). Cochleäre Störungen traten meist erst später mit Ohrensausen auf, dem oft ein Hörverlust in Form einer Schallempfindungsstörung folgte; diese führte in einigen Fällen bis zur Taubheit (OMBREDANNE (24); LUMBSDEN und POWELL (36); JATHO (24); COHEN et al.(6); CAWTHORNE (4)). Stärkere Schäden waren meist irreversibel (PFALTZ et al.(45); DON und GREGORY (8); GLORIG (16)).

II. VERSUCHE ZUR MINDERUNG DER NEUROTOXISCHEN SCHÄDEN

Dihydrostreptomycin (DSM) bewährte sich in der Therapie nicht, da zwar weniger Vestibularisschäden auftraten, die jedoch keinesfalls ausgleichbaren Hörverluste bis hin zur Taubheit hingegen vermehrt zu beobachten waren.

An Ratten konnten verschiedene Autoren SM-bedingte Schäden mit Pantothenat bessern (KELLER et al.(28); DUCROT et al.(9); OSTERBERG (43)), während KUSCHINSKY (34) am Vestibularis keine Unterschiede zwischen SM- und SM-Pantothenat feststellen konnte und wie auch KIMMERLE und GÖSSWALD (29) an Ratten überhaupt keine Cochleärisstörungen beobachtete.

Am Meerschweinchen stellte TYBERGHEIN (55) eine günstige Wirkung der Pantothenate fest.

In neuerer Zeit bemühte man sich, den Zusammenhang zwischen der oftmals beobachteten Toxizitätsminderung und dem Pantothenat aufzuklären. MASCITELLI-

CORIANOLI (38) wies 1962 in experimentellen Untersuchungen nach, daß SM und DSM einen Abfall des Co-A-Spiegels bewirken. Dies konnte durch Zugabe von Pantothenaten verhindert werden.

Klinischen Untersuchungen zufolge waren die SM- und DSM-Pantothenate den herkömmlichen Sulfaten überlegen (VAN ACKEREN (56); GLOGOWSKY (14); SIMON (49); DONOHUE (7); GOSSENS (17); JOUVENEAU (27); PAPPAS (44); KRÖBER (32); KUNTZ (33); PFALTZ (45) et al.), wenn auch hier überwiegend keine Toxizitätsfreiheit festgestellt werden konnte; keine Unterschiede in den ototoxischen Wirkungen von SM und SMP bzw. DSMP fanden FERLINZ und HÜMER (12); sowie HEWITT (23).

Kritisch beurteilen WALTER und HEILMEYER (58) die Ergebnisse, die für eine Toxizitätsminderung sprechen:

"Von praktischer Bedeutung ist die Frage, ob bei gleicher Dosierung, Applikationsart und Beurteilung sowie bei Verwendung gleichartiger und gleichwertiger Präparate nach Gabe der Pantothenat-Sulfat-Gemische eine Minderung der Neurotoxizität im Vergleich zu den Sulfaten zu beobachten ist."

"Vergleiche mit Angaben in der Literatur oder mit früheren Befunden sind nicht beweisend, vor allem, wenn die obigen Kriterien und Fakten nicht zutreffen."

Dies unterstützen indirekt PFALTZ et al. (45), die auf die unterschiedliche Beurteilung der Audiogramme hinweisen.

Bei der Durchsicht der Untersuchungsbefunde von GLORIG (15), der 2 % cochleäre Störungen angibt, waren ihrer Ansicht nach 12 % geschädigt, da sie im Gegensatz zu GLORIG (15) alle Hörverluste über 30 dB unter der Therapie als Schäden werten.

III. BEZIEHUNG ZWISCHEN COCHLEO-VESTIBULÄRER FUNKTIONSTÖRUNG UND TAGESDOSIS, GESAMTDOSIS SOWIE BLUTSPIEGEL

GRAF (18) fordert 1948 eine Tagesdosierung, die sich auf das Gewicht der Patienten zu beziehen hätte. Er gab an, daß sich bei einer Dosierung unter 24 mg/kg/die SM erheblich weniger cochleo-vestibuläre Ausfälle gefunden hätten als bei einer

Dosierung von 25 - 50 mg/kg/die. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch FOWLER und FEIND (13); LUMBSDEN (36). WINSTON (60) gibt an, daß Häufigkeit und Ausmaß der Schäden der Therapiedauer und -dosis proportional seien.

Bezüglich der Tagesdosis, Gesamtdosis und Therapiedauer wird überwiegend zwischen Cochlearis und Vestibularis differenziert. Nach WALTER und HEILMEYER (58) treten cochleäre Schäden vor allem bei DSM mehr in Abhängigkeit von der Tagesdosis, vestibuläre Schäden mehr in Abhängigkeit von der Gesamtdosis bzw. der Therapiedauer auf. Dies bestätigen ECKEL und ALTENBURGER (10), die sich auf die Ergebnisse von BARR (1); JONGKESS (26); THOMAS (53); O'CONNOR (41) stützen. Danach ist es für das Auftreten vestibulärer Schäden unwesentlich, ob kurzfristig und sehr hoch oder langfristig und niedrig dosiert wird. Das läßt sich auch aus den Ergebnissen bei der therapeutischen Ausschaltung des Vestibularapparates bei der Menière schen Erkrankung schließen (HAMBERGER (20); HANSON (21); BURSELL (3); BARR (1)).

Demgegenüber geben PFALTZ et al. (45) an, daß bei kontinuierlicher intravenöser Infusion zwischen Gesamtdauer und Tagesdosis einerseits und dem Auftreten einer cochleovestibulären Funktionsstörung andererseits kein Zusammenhang bestehe. Wie sie machen auch KUNTZ (33) sowie WALTER und HEILMEYER (58); JAUERNECK (25); MAYER (39) die Serumkonzentrationsspitzen für die ototoxischen Wirkungen verantwortlich.

Die Dosierung, die noch die volle antibiotische Wirkung zeigt und dennoch nur geringfügige Schädigungen bewirkt, wird in der Literatur wie folgt angegeben:

VOGELSANGER (57) für SM und DSM 15 mg/kg, GREVEN (19) bis 20 mg/kg bei Erwachsenen, 15 - 16 mg/kg bei Kindern unter 5 Jahren; BLOMKE (2) 25 mg/kg; TOMPSETT (54) 4 - 20 mg/kg.

Für pantothenhaltige Präparate: WALTER und HEILMEYER (58): Erwachsene 30 - 35 (-max. 40) mg/kg, Säuglinge 0 - 3 Monate 10 mg/kg, Säuglinge 3 - 6 Monate 20 - 30 mg/kg.

GLOGOWSKI (14) stellte fest wie o. a. bei 2,5 - 3 g DSMP (das entspricht bei 60 - 80 kg KG 35 - 50 mg/kg) keine Schäden auftreten. KRÖBER (32) hält eine Dos. von

über 1 g weder für nötig noch ratsam.

Als kritische Gesamtdosis gibt GLOGOWSKI (14) 60 g (bei 60 kg KG) bis 100 g (bei über 70 kg KG) an. WALTER und HEILMEYER (58) setzen diese Grenze bei 30 g DSMP an, während HEIN (22) angibt, im allgemeinen träten ototoxische Nebenwirkungen erst oberhalb 200 g auf. Alle Autoren setzen eine intakte Nierenfunktion voraus.

Hiermit ist auch die Frage angeschnitten, ob Kinder anders auf SM reagieren als Erwachsene. GRAF (18) sowie JATHO (24) geben an, daß Kinder unter 10 Jahren weniger empfindlich seien. Gegenteilige Ergebnisse erhielt GREVEN (19). SUTHERLAND (52) setzt die Tagesdosis auf Grund seiner Versuche bezüglich Resorption und Ausscheidung bei Neugeborenen niedriger an als bei Erwachsenen. Dieses Vorgehen unterstützen auch WALTER und HEILMEYER (58) s. o.

IV. RESORPTION UND AUSSCHIEDUNG

SUTHERLAND (52) legte 1964 als erster Ergebnisse über die Resorption und Ausscheidung von SM beim Neugeborenen vor. Danach steigt die Serumkonzentration von SM nach i. m. -Injektion rasch an mit Konzentrationsspitzen nach 15 - 60 Minuten (Erwachsene: 30 - 360 Min.). Bei einer Dosierung von 10 mg/kg erreichten diese 22 (13 - 37) gamma/ml und waren nach 12 Std. auf 5 (4 - 10) gamma/ml abgefallen.

Die Halbwertszeit, das ist die Zeit, in der die Hälfte der Substanz ausgeschieden ist, war mit $4\frac{3}{4}$ (1 $\frac{1}{2}$ - 6) Std. deutlich verlängert gegenüber den in der Literatur angegebenen 1,2 - 2,6 Std. bei Erwachsenen (DOST (62); DETTLI und STAUB (61). Nach TOMPSETT (54) sinkt der Blutspiegel bei Erwachsenen nach 2 $\frac{1}{2}$ - 3 Std. auf die Hälfte des Ausgangswertes ab.

Nach EDISON et al. (11) beträgt die renale SM-Clearance ca. 70 %. Da ca. 30 % an Plasmaproteine gebunden sind, kann sonst die aktive Sekretion von SM im proximalen Tubulus nur geringfügig sein.

Bei Neugeborenen fand SUTHERLAND (52) eine Kreatinin-Clearance, die bei einem Drittel des Wertes von Erwachsenen lag. Die SM-Clearance betrug $\frac{2}{3}$ der Kreati-

nin-Clearance, was den 70 % beim Erwachsenen entspricht. Mit zunehmendem Alter nähert sich der Wert der SM-Clearance des Neugeborenen dem des Erwachsenen: sehr schnell von der 1. bis zur 2. Woche, dann langsamer, bis nach 1 1/2 - 2 Monaten 3/4 des Erwachsenenwertes erreicht wird.

So kommt zu einer relativ schnellen Resorption mit hohen Spitzenwerten eine gegenüber dem Erwachsenen stark verlangsamte Ausscheidung. Hieraus resultieren für das Neugeborene höhere Blutspiegelwerte und Kumulationsgefahr.

C. KRANKENGUT UND METHODIK

I. KRANKENGUT

1. Das Krankengut bestand aus 67 Patienten, die während der Jahre 1953 - 1958 in der Universitätsklinik München wegen akuter Erkrankungen (Pneumonien, Abszesse, Osteomyelitiden etc., jedoch keine Meningitiden) überwiegend mit Dihydrostreptomycin-Pantothemat i. m. behandelt wurden.

Unter diesen 67 Fällen waren 19 zur Zeit der Behandlung Neugeborene (bis 10 Tage alt), die restlichen 48 Säuglinge im Alter von 11 Tagen bis 10 Monaten.

Das Kriterium für die Auswahl war eine Dosierung bei Neugeborenen über 15 mg/kg/die. Da es sich wie o. a. um akute Erkrankungen handelte, wurde die von MARGET (37) sowie WALTER und HEILMEYER (58) angegebene kritische Gesamtdosis in keinem der Fälle erreicht.

2. Das Krankengut bedingt folgende Fehlerquellen:

- a) Die Patienten leben in ganz Bayern verstreut. Eine Bestellung in die Klinik war nicht möglich. Lärm beeinträchtigte die Untersuchungen am Wohnort der Patienten.
- b) Audiometrische Messungen waren vor der Therapie nicht möglich, da die Patienten wie o. a. damals Neugeborene bzw. Säuglinge waren. Somit liegen Vergleichsaudiogramme nicht vor.
- c) Die Therapie liegt 10 - 15 Jahre zurück. Schall- und andere den N. acusticus schädigende Traumen in der Zwischenzeit können nicht ausgeschlossen werden.
- d) Die Ergebnisse basieren auf subjektiven Angaben der Untersuchten. Sie hängen von der gerade bei Kindern sehr wechselnden Konzentrationsfähigkeit ab.

3. Kritik der Fehlerquellen

Da diese unterschiedlichen Bedingungen in den Gruppen mit verschieden hoher Dosis behandelter Patienten eine zufällige und damit statistisch gleiche Vertei-

lung erfahren, erscheint eine Auswertung der erzielten Ergebnisse gerechtfertigt.

II. METHODIK

1. der Untersuchung

a) Die Patienten wurden an ihrem Wohnort untersucht.

b) Verwendet wurde ein Audiometer der Firma Krupp-Atlas-Elektronik Bremen EM 42

ein Luftleitungshörer Beyer DT 48

ein Knochenleitungshörer Atlas

c) Nach eingehender Aufklärung der Patienten, was sie zu tun hätten (Ton - Finger hoch oder "ja"), wurde zunächst die Luftleitung überprüft. Nach Anlegen der Kopfhörer wurde die Lautstärke drei bis viermal pro Tonfrequenz vergrößert, bis die Patienten das vereinbarte Zeichen gaben. Bei ungefährender Übereinstimmung der Messungen wurde der Wert der letzten Messung ins Audiogramm eingetragen.

d) Anschließend wurde die Knochenleitung überprüft. Um eine durch die Vibration des Knochenleitungshörers bedingte Irritation der Patienten zu vermeiden, und den richtigen Sitz zu gewährleisten, drückte ich selbst mit einer Hand mit gleichbleibendem Druck den Knochenleitungshörer gegen das Mastoid. Mit der anderen Hand bediente ich das Audiometer.

e) Um eine subjektive Beeinflussung möglichst zu vermeiden, informierte ich mich vorher nicht bzgl. der Höhe der Dosierung. Sofern mir diese Daten dennoch bekannt waren, audiometrierte ich zunächst blind, d. h. ohne auf die Skala zu sehen und überprüfte danach unter Sicht die Glaubwürdigkeit der angegebenen Werte.

f) Bevor ich Patienten audiometrierte, habe ich an ca. 20 Kollegen eine derartige Untersuchung vorgenommen, nachdem ich mich zuvor über die Methodik in LANGENBECK, Lehrbuch der Audiometrie und in der HNO-Ambulanz der Universität München informiert hatte.

2. der Auswertung

a) In den Untersuchungen unterscheiden wir zwischen Neugeborenen und Säuglingen wegen der o.a. abweichenden Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse.

b) Wegen der o.a. ungünstigen Untersuchungsbedingungen, und da der Nachweis, daß aufgetretene Hörschwellenerhöhungen unter der SM-Therapie aufgetreten sind, nicht möglich ist, läßt sich eine exakte Grenze nicht ziehen, wie weit sich der Normbereich erstreckt und was schon als Schädigung aufzufassen ist. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist darum nur durch Gegenüberstellung von nach verschiedenen Kriterien gebildeten Gruppen darzustellen.

c) In den hohen Frequenzbereichen (8 192 - 11 584 Hz) lag in mehreren Fällen der Knochenleitungswert, der ein Maß für die Empfindlichkeit der Rezeptoren darstellt, erheblich unter dem Wert der Luftleitung. In diesen Fällen geht der Luftleitungswert in die Berechnung ein, da die Luftleitung nicht empfindlicher sein kann als die Rezeptoren.

d) Die Hörschwelle in den tieferen Frequenzen ab 2 048 Hz ist in sehr vielen Fällen des vorliegenden Krankengutes relativ hoch (s. alle Abb.). Eingedenk des Fehlens schallisolierter Räume bei den Untersuchungen läßt sich dies mit der verschiedenen Störschalldämpfung der Kopfhörer erklären, die bis 1 024 Hz ca. 20 dB, zu den hohen Frequenzen hin bis 30 dB beträgt.

e) In die Berechnung gehen die Werte des jeweils schlechteren Ohres ein.

3. Statistik

a) Hier wurden Mutungs-Tabellen von SCHELLING (47) benutzt. Die Mutungsbereiche geben die Variationsbreite eines gefundenen Prozentsatzes an, und zwar für $k = 3$ mit 99 %, für $k = 2$ mit 95 % und für $k = 1$ mit 65 % Wahrscheinlichkeit.

b) In den Tabellen werden auch die Standardabweichungen der dB-Werte der einzelnen Gruppen angegeben, um deren Variationsbreite aufzuzeigen.

D. ERGEBNISSE

I. ALS SÄUGLINGE BEHANDELTE PATIENTEN

1. Schäden im klinischen Sinn d. h. Einschränkungen des Hörvermögens im Hauptsprachbereich wurden nicht festgestellt.
2. Es konnte jedoch bei Vergleich verschiedener Gruppen eine Abhängigkeit der Hörschwellenerhöhungen von der Höhe und der Anzahl der Einzeldosen (ED und A_{ED}) bei 11 584 Hz statistisch signifikant nachgewiesen werden (Tab. 4). Der Verlauf bei den höher dosierten Gruppen entspricht den Angaben in der Literatur, wonach die Hörschwellenerhöhungen in den hohen Frequenzen am höchsten sind.
3. Die Meßergebnisse folgten annähernd der Funktion $HSE \cdot ED \times \ln A_{ED}$ (Tab. 5, Abb. 4, 5). Eine Erklärung bleibt anderen Untersuchungen vorbehalten, sie müßte hier rein spekulativ sein.
4. Die Angaben bzgl. der großen Schwankung der Empfindlichkeit gegen SM bzw. seine Derivate fanden auch hier ihre Bestätigung.

II. ALS NEUGEBORENE BEHANDELTE PATIENTEN

1. Für Neugeborene lassen sich die o. a. Ergebnisse nicht objektivieren, was auf die geringe Anzahl im vorliegenden Material und auf die Stoffwechselsituation der NG zurückgeführt werden kann (vergl. Tab. 7/8).
2. Eine Abhängigkeit von ED und A_{ED} bzw. Tagesdosis (TD) und Therapie-dauer konnte nicht festgestellt werden.

III. VERGLEICH DER ALS NEUGEBORENE MIT DEN ALS SÄUGLINGEN BEHANDELTEN PATIENTEN

Neugeborene scheinen eine größere Toleranz gegen DSMP zu besitzen als Säuglinge (Tab. 7/8).

Die hier angeführten Abb. und Tab. sind im Diskussionsteil zu finden.

E. DISKUSSION

Wie o. a. (s. Kap. Krankengut und Methodik) mußten wir versuchen, indirekt festzustellen, ob das Dihydrostreptomycin-Pantothemat eine ototoxische Wirkung bei unseren Patienten hatte. Wir stützten uns auf die Angaben der Literatur, wonach ein Anstieg der Hörschwelle besonders in den hohen Frequenzen typisch für SM und seine Derivate ist (JATHO (24); PFALTZ et al. (45); SIEVERS (48); ECKEL und ALTENBURGER (10)). Damit stimmen unsere Ergebnisse überein, die bei Einteilung des Patientengutes in verschiedene Gruppen nur in hohen Frequenzen größere Differenzen zeigen (s. Abb. (1)).

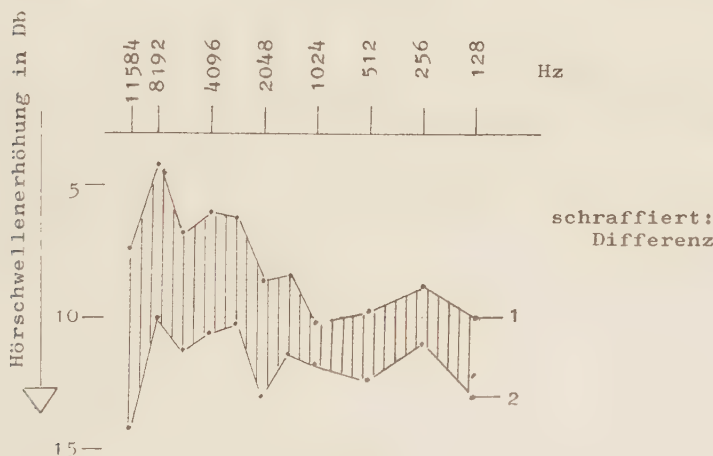


Abb. (1) zeigt die durchschnittliche Erhöhung der Hörschwelle bei zwei Gruppen mit je 23 Patienten im gemessenen Frequenzbereich.
 (1) 28,2 (21- 34) mg/kg/ED, 8,5 (4-19) Tage
 (2) 52,1 (35-106) mg/kg/ED, 7,5 (3-20) Tage

Bei Darstellung dieser beiden Kurven als Differenzkurve wird die zu höheren Frequenzen hin zunehmende Verschlechterung der Gruppe (2) erkenntlich (Abb. (2)).

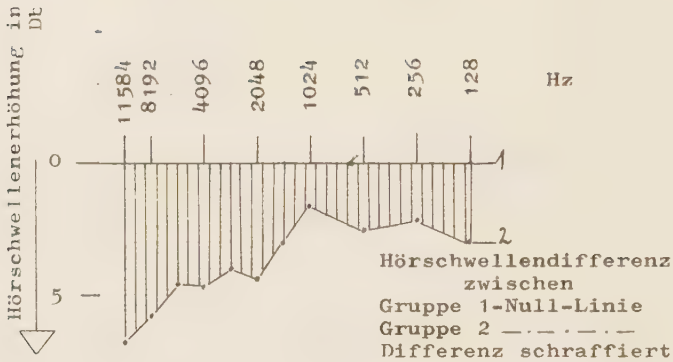


Abb. (2)

Deutlicher werden die Verhältnisse in Tab. (1), in der das Material in vier Gruppen verschiedener Dosierung unterteilt wird.

Einzeldosis in mg/kg	Fälle Total	HSE in dB	StAb	über 10 dB	in %	Mutungsbereich für $k=3$ in %
20 - 29,9	14	5,7	8,3	4	29	7,48 - 66,44
30 - 39,9	16	11,1	7,2	7	44	16,15 - 75,85
40 - 49,9	9	14,8	6,3	6	67	23,98 - 92,70
über 50	7	17,0	7,1	6	86	32,57 - 98,67

Tab. (1) Einzeldosis pro kg in Beziehung zur durchschnittlichen Hörschwellenerhöhung (HSE). Angabe der Fälle in den einzelnen Gruppen, die eine HSE von mehr als 10 dB aufweisen, sowie deren statistische Auswertung. Bei 11584 Hz. StAb - Standardabweichung.

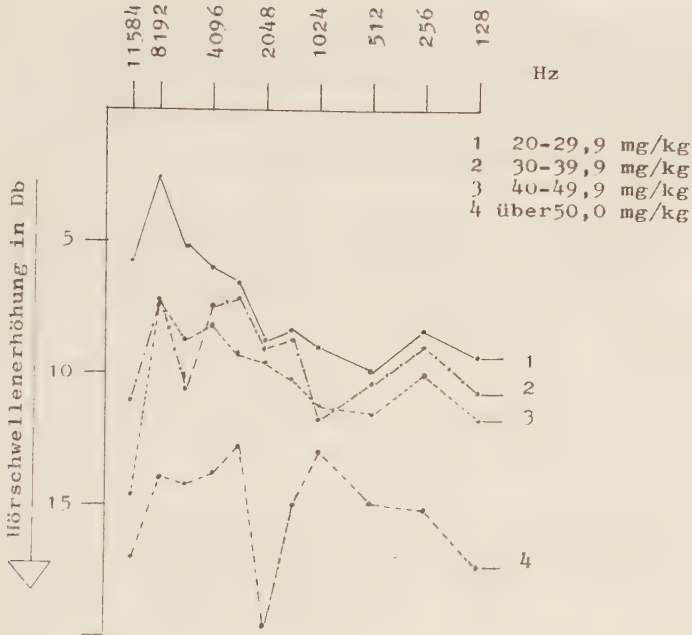


Abb. (3) zeigt die Durchschnittsaudiogramme der Gruppen der Tab. (1).

Wir kommen damit im Gegensatz zu GLOGOWSKI (14) sowie VAN ACKEREN (56) zu dem Schluß, daß sich auch bei Didrothenat bei zu hoher Dosierung cochleäre Nebenwirkungen manifestieren, und dies auch bei kurzfristiger Therapie. (Bzgl. statistischer Signifikanz s. Tab. (4).) Von klinischen Schäden kann man nicht sprechen, da der Hauptsprachbereich nicht betroffen ist.

In der Literatur herrschen verschiedene Ansichten, welche Faktoren unter der SM-Therapie für die Cochlearisläsion von Bedeutung sind. GRAF (18); WALTER (58); WINSTON (60); TOMPSETT (54) geben an, Cochlearisschäden träten in Abhängigkeit von der Tagesdosis auf; die Verteilung der Tagesdosis über den Tag ist nach WINSTON (60) sowie TOMPSETT (54) unwesentlich, man könne die gesamte Tagesdosis in ein oder zwei Gaben applizieren. Hingegen machen PFALTZ et al. (45) sowie KUNTZ (33) auf Grund ihrer Ergebnisse mit der konstanten i. v.-Dauerinfusion

die Serumkonzentrationsspitzen und damit die Höhe der Einzeldosis verantwortlich. Ein Zusammenhang von Cochlearisläsion und Gesamtdosis wird von keinem der Autoren angenommen.

Wir schlüsseln das Material nach den o. a. Gesichtspunkten auf:

Gesamtdosis in mg/kg	Fälle Total	HSE in dB	StAb	über 10 dB	in %	Mutungsbereich für k=3	in %
- 400	19	6,5	7,1	5	26	7,83 -	60,03
401 - 700	18	13,2		11	61	29,02 -	85,80
über 700	9	16,4	5,8	7	78	31,38 -	94,40

Tab. (2) Gesamtdosis pro kg in Beziehung zur durchschnittlichen HSE bei 11584 Hz. Angabe der Fälle in den einzelnen Gruppen, die eine HSE von mehr als 10 dB aufweisen, sowie deren statistische Auswertung.

TAGESDOSIS in mg/kg	Fälle Total	HSE in dB	StAb	über 10 dB	in %	Mutungsbereich für k=3	in %
- 55	14	6,9	8,1	5	36	10,81 -	71,79
56 - 70	16	10,1	7,1	6	37	12,61 -	71,39
71 - 90	11	14,8	7,3	8	73	30,93 -	94,47
über 90	5	17,6	8,0	4	80	23,28 -	98,14

Tab. (3) Tagesdosis pro kg in Beziehung zur durchschnittlichen HSE bei 11584 Hz. Sonst wie in Tab. (2)

Zweierlei geht aus den Tabellen 1 - 3 hervor:

1. Eine wenn auch bisher nicht statistisch faßbare Abhängigkeit der HSE von der Tagesdosis, stärker noch von der Einzeldosis scheint bei unserem Material vorzuliegen.

2. Auch wenn man die Gesamtdosis in Beziehung zur HSE setzt, ist eine Abhängigkeit zu erkennen. Da die Gesamtdosis das Produkt von Höhe und Anzahl der Einzeldosen bzw. der Therapiedauer ist, muß auch die Anzahl der Einzeldosen bzw. die Therapiedauer einen Faktor für die Cochlearisläsion darstellen.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Therapiedauer und vestibulären Störungen angenommen (BARR (1); THOMAS (53); JONGKEES (26); O'CONNOR (41)) nicht jedoch für cochleäre Läsionen.

PFALTZ et al. (45); KUNTZ (33); WALTER (58) führen wie o. a. Cochlearisschäden auf toxische Serumkonzentrationsspitzen des SM und seiner Derivate zurück. Uns ist jedoch kein Fall bekannt, bei dem nach der ersten i. m. - oder i. v. -Gabe von SM derartige spezifische Schäden aufgetreten sind. Aus diesem Grunde muß unserer Ansicht nach der Zeitfaktor eine Rolle spielen.

Einzeldosis mg/kg	Fälle Total	HSE in dB	StAb	über 10 dB	in %	Mutungsbereich für k=2 in %
Bis 12 Einzeldosen insgesamt						
20 - 35	11	6,4	4,8	2	18	5,02 - 48,31
35,1 - 50	6	9,2		2	33	
über 50	6	17,8		5	83	
Mehr als 12 Einzeldosen insgesamt						
20 - 35	14	8,7		6	43	
35,1 - 50	8	17,9	5,3	7	88	52,18 - 97,83
über 50	(1)	(12,0)		(1)		

Tab. (4) Gliederung des Materials nach Höhe und Anzahl der Einzeldosen. Zur Hervorhebung wurden nur die entscheidenden Mutungsbereiche und Standardabweichungen aufgeführt. Die beiden Mutungsbereiche (für k=2) überschneiden sich nicht. Das bedeutet zu mehr als 95 % Wahrscheinlichkeit, daß es sich um von einander unabhängige Verteilungen handelt. Selbst bei der statistischen Berechnung der dB-Werte ergibt sich dieses zu ca. 85 % Wahrscheinlichkeit, da die Mittelwerte der beiden Gruppen um mehr als eine Standardabweichung voneinander entfernt sind.

Daraus läßt sich mit erheblicher Sicherheit schließen, daß die Anzahl der Einzeldosen sich auch auf die Schädigung des Cochlearis auswirkt. Jedoch können Höhe und Anzahl der Einzeldosen nicht in einem linearen Verhältnis stehen, andernfalls wäre die Gesamtdosis entscheidend. Nach unseren Ergebnissen wie auch nach den Ergebnissen mit der konstanten i. v. -Dauerinfusion muß der Zeitfaktor von untergeordneter Bedeutung gegenüber der Höhe der Einzeldosen sein.

Die Meßergebnisse im Vergleich mit der Höhe und Anzahl der Einzeldosen legten es nahe, folgende Aufstellung zu versuchen:

ED x ln A _{ED} mg/kg	HSE in dB	StAb	Fälle Total	über 11 dB	in %	Mutungsbereich für k=3 in %
- 69	4,8	8,9	9	1	11	1,03 - 60,09
70 - 84	5,1	5,4	10	-	-	0,00 - 47,37
85 - 99	12,8	4,1	11	6	55	19,04 - 85,96
100 - 119	14,4	3,7	8	6	75	27,59 - 95,94
über 120	20,1	6,5	8	7	87	36,46 - 98,84

Tab. (5) Höhe der Einzeldosis (ED) multipliziert mit dem natürlichen Logarithmus der Anzahl der Einzeldosen (A_{ED}) in Beziehung zur durchschnittlichen Hörschwellenerhöhung (HSE). Angabe der Fälle mit einer HSE über 11 dB in den einzelnen Gruppen.
Statistik: Bei Zusammenfassung der ersten beiden sowie der letzten drei Gruppen (s. letzte Spalte) überschneiden sich die Mutungsbe-
reiche nicht. Sie sind damit als unabhängige Verteilungen statistisch gesichert.

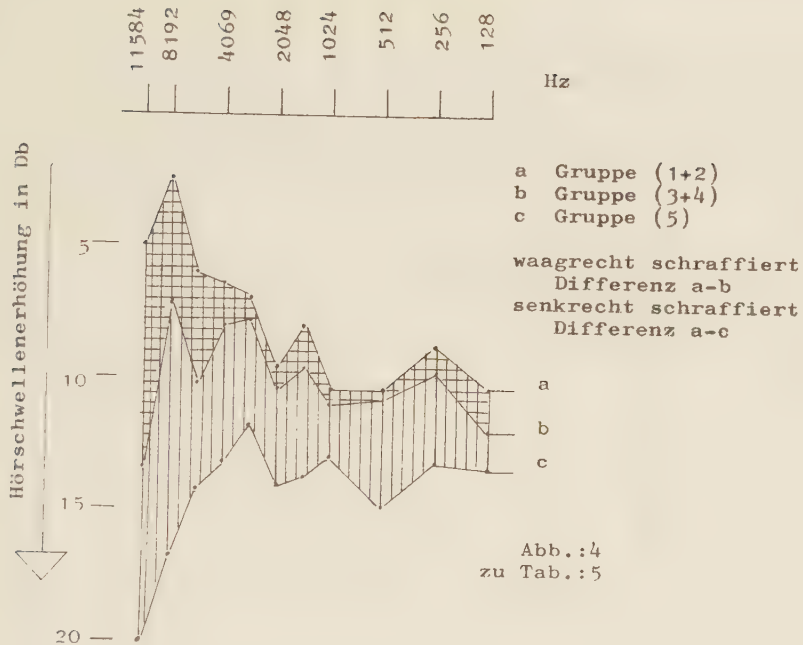


Abb. (4)

ED $\times$ ln A _{ED} in mg/kg		Fälle Total	20 dB u. mehr	in %	Mutungsbereich für k=3 in %	
bis	120	38	2	5	0,84 - 26,82	bei
über	120	8	6	75	27,59 - 95,84	11584 Hz

Tab. (6) Häufigkeit von Fällen mit einer HSE von 20 dB und mehr in zwei Gruppen. Da sich die Mutungsbereiche nicht überschneiden, ist für das vorliegende Material die Abhängigkeit der HSE von ED $\times$ ln A_{ED} statistisch gesichert.

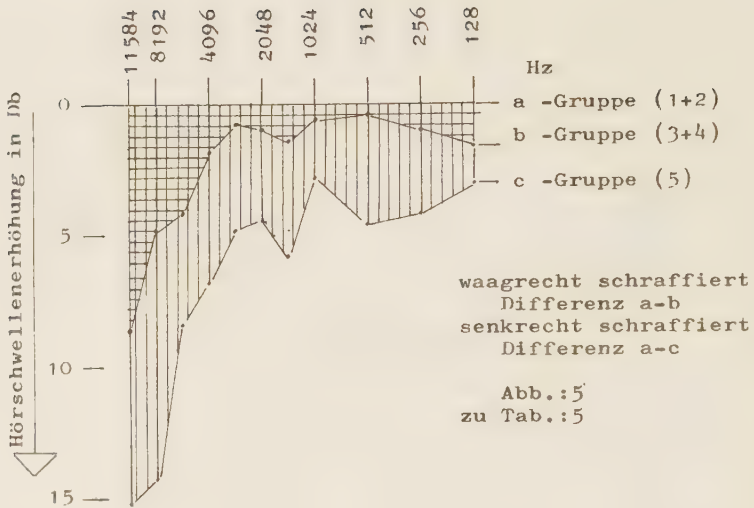


Abb. (5)

Für die Berechtigung dieser Annahme spricht die dadurch erfolgte recht eindeutige Differenzierung des vorliegenden Materials. Besonders eindrucksvoll untermauert dies Tab. (6). Von insgesamt acht Fällen, die bei 11584 Hz eine HSE von 20 und mehr dB aufweisen, gehören sechs den acht Fällen an, die nach der Annahme $HSE \cdot ED \times \ln A_{ED}$ am höchsten dosiert wurden.

Formulieren wir diese Formel um, so kommen wir zu

$$\frac{d}{d} \frac{HSE}{A_{ED}} \sim ED \times \frac{1}{A_{ED}} \quad \text{für } A \geq 1$$

d. h. : Die Änderung der HSE pro Gabe SM bzw. seinen Derivaten ist der Höhe der Einzeldosis proportional und umgekehrt proportional der Anzahl der bereits verabreichten Gaben.

(Gemäß dem vorliegenden Material gilt diese Formel für eine fortlaufende Therapie.)

Dies widerspricht allen Angaben der Literatur, wonach die Hörverluste nach unterschiedlicher Therapiedauer plötzlich beginnen und dann rasch zunehmen. Weiterhin wurden Fälle beschrieben, bei denen auch nach Absetzen der Therapie die Hörschäden progredient blieben, nicht zum Stillstand kamen bis zu hochgradiger Schwerhörigkeit und Taubheit.

Behalten wir unsere Annahme bei, so läßt sich letzteres nur als plötzliches Versagen der vorgeschädigten Rezeptoren verstehen. Für diese Annahme spricht weiter, daß sich hier die Ergebnisse bei der konstanten i. v. -Dauerinfusion sehr gut einpassen (als Summe kleinster Einzeldosen):

Sicherlich spielt die Serumkonzentration von SM bzw. seinen Derivaten die entscheidende Rolle (GRAF (18); SUTHERLAND (52); TOMPSETT (54); PFALTZ et al. (45)). Diese ist wie o. a. von Resorptionsgeschwindigkeit, Nierenclearance, der Verteilung im Extrazellulärraum bzw. dem Volumen desselben abhängig. Besonders das letztere ist bei Infektionen des Neugeborenen und des Säuglings von großer Bedeutung.

Auf Grund der Kenntnisse der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse war bei gleicher Dosierung eine höhere Schädigung der Neugeborenen gegenüber den Säuglingen zu erwarten. Dies ließ sich jedoch bei unserem Material nicht objektivieren.

Während bei niedriger Dosierung beide Gruppen (Neugeborene und Säuglinge) ungefähr gleiche Werte aufweisen, liegen die Werte der Neugeborenen bei höherer Dosierung erheblich unter denen der Säuglinge.

Einzeldosis mg/kg	Neugeborene		Säuglinge		
	Fälle Total	HSE in dB	Fälle Total	HSE in dB	
20 - 29,9	-	-	14	5,7	
30 - 39,9	6	11,7	16	11,1	
40 - 49,9			9	14,8	bei
- 59,9	4	10,0			11 584 Hz
über 50			7	17,0	
über 60	9	11,5			

Tab. (7) Gegenüberstellung Neugeborene - Säuglinge nach ED

Auch eine Abhängigkeit der HSE entsprechend $ED \times 1 n_{ED}$ ließ sich in der Neugeborenenengruppe nicht nachweisen.

Tagesdosis mg/kg	Fälle Total	HSE in dB	StAb	über 10 dB	Mutungsbereich für k=2 in %	
52 - 100	14	9,8	6,3	6	21,07 - 67,82	bei
100,1 - 178	5	15,6	8,2	4	36,86 - 96,48	11 584 Hz

Tab. (8) Unterteilung nach Tagesdosis

Hier zeigten sich geringfügige Unterschiede, die jedoch statistisch keine Aussagekraft haben.

Das Fehlen von objektivierbaren Unterschieden in der Neugeborenenengruppe liegt möglicherweise an der zu kleinen Zahl der Fälle. Da die Serumkonzentrationsspitzen wahrscheinlich für die cochleären Schädigungen verantwortlich sind, ist es auch denkbar, daß eine Abhängigkeit z. B. durch exsikkotische Zustände (herabgesetztes Blutvolumen, dadurch in Bezug auf die Dosierung in mg/kg Körpergewicht relativ

höhere Serumkonzentrationen) verschleiert wird. In einem derartigen Falle wären relativ höhere Schädigungen zu erwarten. Es müßte jedoch dann die Neugeborenen-Gruppe höhere Schwellenwerte aufweisen als eine Säuglingsgruppe gleicher Dosierung. So läßt sich nur schließen, daß Neugeborene toleranter gegen Dihydrostreptomycin-Pantothemat sind als Säuglinge.

Nach unseren Ergebnissen erscheinen die in der Literatur angegebenen Dosierungshöhen sowohl für Säuglinge als auch für Neugeborene gegenstandslos. Eine über den unbedingt erforderlichen Blutspiegel hinausgehende Dosierung ist abzulehnen, da bei höherer Dosierung die vertretbare Therapiedauer unverhältnismäßig verkürzt wird.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 67 Kinder audiometrisch untersucht, die in den Jahren 1953 - 58 an der Universitätsklinik München mit hohen Dosen (bis 187 mg/kg KG/die) Didrothenat (Wz) (Gemisch aus Dihydrostreptomycin-Pantothenat und -Sulfat) kurzfristig wegen akuter Erkrankungen behandelt wurden.

Bei 46 Säuglingen wurde eine Abhängigkeit der Hörschwellenerhöhungen von der Höhe und der Anzahl der Einzeldosen, und zwar annähernd der Funktion $HSE \sim ED \times \ln A_{ED}$ folgend festgestellt. Die Meßergebnisse konnten in dieser Formulierung statistisch signifikant gesichert werden.

Schäden im klinischen Sinne lagen jedoch nicht vor, da der Hauptsprachbereich bei keinem der Patienten betroffen war.

Für die 19 Neugeborenen des vorliegenden Materials konnte keine Abhängigkeit von der Höhe und Anzahl der Einzeldosen bzw. der Tagesdosis und der Therapiedauer festgestellt werden.

Nach Vergleich der Ergebnisse bei Neugeborenen und Säuglingen scheint die Annahme berechtigt, daß Neugeborene gegen Didrothenat toleranter sind als Säuglinge.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BARR, B., FLOBERG, L. -E., HAMBERGER, C. -A., KOCH, H. J. :
Acta oto-laryng., Suppl. 75 (1949) 5
2. BLOHMKE, A. and ZHA, J. :
Z. Oto. -Rhino. -Laryng., 29 (1950) 121
3. BURSELL, zit. nach ECKEL u. ALTENBURGER:
HNO Heilkunde 11 (1960) 47 Joh. Ambrosius Barth Verlag
4. CAWTHORNE, T., RANGER, D. :
Brit. med. J. 1444 (1957)
5. CLINE, HOUSEWORTH, PITTS:
Arch. of Otolaryng., 59 (1959) 100
6. COHEN, S.S., JOHNSEN, L., LICHTENSTEIN, M., LYNCH, W. :
Am. Rev. Tuberc. 68 (1953) 229
7. DONOHOE, KATZ, ALBRITE, SHUTTS and HAWKINS:
Antibiotika Berichte Grüenthal 14 (1958) 8
8. DON, C., GREGORY, J. :
Lancet 262 (1952) 6698, 72
9. DUCROT et al. :
Antibiotika et Chemotherapie N.Y. Vol. 6 (1956) 404
10. ECKEL, W., ALTENBURGER, K. :
HNO-Heilkunde Schriftenreihe 11 (1960)
11. EDISON, zit. SUTHERLAND s.u.
12. FERLINZ, R., HUEMER, G. :
Tbk. Arzt 14 (1960) 9
13. FOWLER, E. P., FEIND, C.R. :
Acta oto-laryng., 78 (1949) 193
14. GLOGOWSKI, G. :
Die Medizinische 33/34 (1955) 1121
15. GLORIG, A. :
Ann. Otol. Rhinol. und Laryng., 60 (1951) 327
16. GLORIG, A., FOWLER, E. P. :
Ann. Otol. Rhinol. und Laryng., 56 (1947) 379
17. GOOSENS, M. :
Acta oto-rhino-laryng. belg. 16 (1962) 161
18. GRAF, K. :
Pract. oto-rhino-laryng. 10 (1948) 527

19. GREVEN, H. :
Zschr. Laryng. Rhin. Otol., 32 (1953) 109
20. HAMBERGER, HYDEN, KOCH:
Arch. Ohr. -Nas. -Kehlk. hk. u. Z. Hals- usw. Hlk. 155 (1949) 667
21. HANSON, H. V. :
Ann. Otol. Rhin. u. Laryng. 60 (1951) 676
22. HEIN, J. :
Wiener klin. Wschr. 68 (1956) 164
23. HEWITT, W. L. , GLORIG, A. , FINEGOLD, S. M. :
Antibiotic Ann. 609 (1957/58)
24. JATHO, K. :
Archiv der Nasen-, Kehlkopfheilkunde 158 (1950) 409
25. JAUERNECK, A. :
Aktuelle Fragen der inneren Medizin Gruyter Verlag Berlin Bd. 3
(1952)
26. JONGKEES, L. B. W. , HULK, J. :
Acta oto-laryng. 38 (1950) 225
27. JOUVENEAU, A. :
Etude clinique et audiométrique. Diss. Lille (1958)
28. KELLER, H. , KRÜPE, W. , SOUS, H. und MÜCKTER, H. :
1. Mitt. Arzneimittelforschung 5 (1955) 170
2. Mitt. Arzneimittelforschung 6 (1956) 61
3. Mitt. Arzneimittelforschung 6 (1956) 585
29. KIMMERLE, G. , GÖSSWALD, R. :
Arzneimittelforschung 6 (1956) 379
30. KOTTMEYER, G. :
Arch. Ohr. -Nas. -Kehlkopf Heilk. 169 (1956) 362
31. KRAHL, P. :
Med. Welt 11 (1961) 520
32. KRÖBER, K. -H. :
Thoraxchirurgie 4 (1956) 309
33. KUNTZ, E. :
Med. Welt 40 (1961) 2063
34. KUSCHINSKY, G. , LÜLLMANN, H. , PRACHT, W. :
Deutsche Med. Wschr. 84 (1959) 364
Chemotherapia 1 (1960) 86
35. LANGENBECK:
Lehrbuch der Audiometrie Thieme Verlag Stuttgart
36. LUMBSDEN, E. G. S. , POWELL, R. :
Tubercle 34 (1953) 324

37. MARGET, W., KIENITZ, M.:
Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter Thieme Verlag Stuttgart 12-25 (1966)
38. MASCILETTI-CORIANDLI, E.:
Arzneimittelforschung 12 (1962) 597
39. MAYER, E. H.:
Wiener klin. Wschr. 60 (1948) 844
40. MÜCKTER, H.:
Antibiotica Et Chemotherapia Sep. Vol. 9 S. Karger (1961)
41. O'CONNOR, CHRISTIE and HOWLETT:
Amer. Rev. Tbc. 63 (1951) 312
42. OMBREDANNE, M. M., GODDE:
Ann. oto-laryng. 68 (1951) 295
43. OSTERBERG, A. C., OLESON, J. J., YUDA, N. N., RAUH, C. E.,
PARR, H. G., WILL, L. W., COCHLEAR:
Antibiotics Annual 4 (1956/57) 573
44. PAPPA, E.:
Medizinische 29/30 (1956) 1040
45. PFALTZ, C. R., HERZOG, H., STRAUB, H., WEY, H.:
Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 1472
46. ROOST, M., STREHLER, E., DÖPFNER, W.:
Helv. med. Acta 16 (1949) 374
47. SCHELLING, v. H.:
in Arbeiten aus dem Staatlichen Institut für Experimentelle Therapie
Heft 37 (1939) 28
48. SIEVERS, G.:
Med. Klin. 50 (1960) 809
49. SIMON, K.:
Tbc. Arzt 109 (1956) 539
50. STÄRK, G., ZASLAWSKI, M.:
Tbc. Arzt 10 (1956) 275
51. STRÜMPFEL, P.:
Dt. Gesundheitswesen 14 (1959) 622
52. SUTHERLAND, J. M.:
in MARGET, W., KIENITZ, M., Praxis der Antibiotikatherapie im
Kindesalter G. Thieme Verlag (1966) 12
53. THOMAS, J. A. B.:
J. Laryng. und Otol., 65 (1951) 472
54. TOMPSETT:
Ann. of Otol. 57 (1948) 181

55. TYBERGHEIN:
 siehe LAGLER, F , OSTERLOH, G. und MÜCKTER:
 Antibiotic. Ann. (1959/60) 862
56. VAN ACKEREN, G. :
 Medizinische Stuttgart 25 (1956) 928
57. VOGELSANGER, G. TH. :
 Praxis 47 (1958) 1212
58. WALTER, A. M. , HEILMEYER, L. :
 Antibiotikafibel G. Thieme Verlag (1956)
59. WECHSELBERG, K. , WEIDENBUSCH:
 Med. und Kinderheilk. Neue Folge 2 (1951) 713
60. WINSTON et al. :
 Ann. Otol. 57 (1951) 738 zit.: in Antibiotic. et. Chem. Vol. 9 109
61. DETTLI, L. und STAUB, H. :
 Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 924
62. DOST, F. H. :
 Der Blutspiegel, G. Thieme, Leipzig (1953)

Herrn Professor Dr. Marget danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie tatkräftige Unterstützung.

Der Firma Chemie Grünenthal meinen Dank für die finanzielle Hilfe, ohne die die Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

LEBENS LAUF

Wolfgang Tegtmeier		7601 Altenheim, Hauptstraße 33 a
6. Oktober	1944	in Hamburg geboren als Sohn des Kaufmanns H. H. Tegtmeier und seiner Ehefrau Ingeborg
April	1951	Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in
- Januar	1964	Hamburg
Mai	1964	Beginn des Medizin-Studiums an der Universität München
Oktober	1966	Physikum ebenda
13. Oktober	1969	Staatsexamen ebenda
- 3. Februar	1970	

